



TITLE:

本例における初期治療として外科的治療(TUR-P)を推奨する

AUTHOR(S):

後藤, 百万

CITATION:

後藤, 百万. 本例における初期治療として外科的治療(TUR-P)を推奨する
. 泌尿器科紀要 2005, 51(9): 603-608

ISSUE DATE:

2005-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113682>

RIGHT:

本例における初期治療として 外科的治療 (TUR-P) を推奨する

後 藤 百 万

名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学

SURGERY (TUR-P) AS A RECOMMENDED INITIAL TREATMENT MODALITY FOR THE PRESENTED CASE

Momokazu GOTOH

The Department of Urology, Nagoya University Graduate School of Medicine

The pathophysiology of lower urinary tract dysfunction in the presented case comprised voiding dysfunction and overactive bladder. Two etiologies for voiding dysfunction in this case could be considered, bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia (BPH) or detrusor underactivity. Prospected efficacies of pharmacological and surgical treatment (transurethral resection of prostate: TUR-P) for this case were compared based on a literature review. Alpha-1 blockers improve both voiding and storage symptoms in patients with BPH. However, improvement of maximum flow rate (Qmax) on uroflowmetry is limited within a small range and there is no evidence of significant reduction in residual urine volume. Alpha-1 blockers have no significant efficacy in improvement of objective measures in patients with detrusor underactivity. Although anticholinergics improve overactive bladder symptoms, they are contraindicated for patients with severe voiding dysfunction with residual urine. There is a lack of study on efficacy of alpha-1 blocker administration combined with anticholinergics available in our hands for patients with BPH and overactive bladder. On the other hand, TUR-P brings remarkable improvement in voiding and storage symptoms, increase of flow rate and reduction of residual urine as a gold-standard surgical treatment for BPH. Urge incontinence and uninhibited detrusor contraction on cystometry reportedly disappeared in 60% of patients following TUR-P. TUR-P also improves subjective symptom and objective measures in patients with BPH and detrusor underactivity. Based on the literature review, surgery is recommended as a standard initial therapy for the presented patient with significant voiding dysfunction (Qmax 9.4 ml/sac and residual urine 72 ml).

(Hinyokika Kiyo 51 : 603-608, 2005)

Key words : Benign prostatic hyperplasia, Overactive bladder, Detrusor underactivity, TURP

本例における初期治療として外科的治療 (TUR-P) を推奨するが、その根拠について以下に述べる。

1. 本症例の病態と病因

本例の病態は、排尿障害に過活動膀胱を合併したものと考えられる。さらに、排尿障害の病態としては、下部尿路閉塞、あるいは排尿筋低活動が考えられ、過活動膀胱の病態としては下部尿路閉塞（前立腺肥大症あるいは膀胱頸部狭窄）に起因する非神経因性排尿筋過活動、あるいは脳梗塞に伴う神経因性排尿筋過活動が考えられる。

本例は脳梗塞発症後より過活動膀胱症状が出現していることから、過活動膀胱の病因としては脳梗塞に伴う神経因性排尿筋過活動が考えられるが、下部尿路閉塞の因子が部分的に関与していることは否定できず、この両者の鑑別は困難である。また、排尿障害の原因としての下部尿路閉塞と排尿筋低活動の鑑別は治療方

針決定において重要であるが、両者の鑑別には pressure-flow study が必要となる。本例では、過活動膀胱による機能的膀胱容量の減少に加え、排尿障害による残尿の増加が、より蓄尿症状の増悪をもたらしており、排尿障害の改善、特に残尿の消失が重要な治療目的となる。本例では、pressure-flow study は施行されおらず、下部尿路閉塞と排尿筋低活動の鑑別が困難なため、下部尿路閉塞と過活動膀胱の合併、排尿筋低活動と過活動膀胱の合併、おのおの場合について、外科的治療を推奨する根拠を述べる。

2. 下部尿路閉塞（前立腺肥大症）に 合併した過活動膀胱の場合

本例が前立腺肥大症に基づく下部尿路閉塞による排尿障害を有する場合、日本泌尿器科学会「前立腺肥大症全般重症度判定基準」¹⁾ に沿って重症度判定を行うと、「症状」については国際前立腺症状スコア23点で

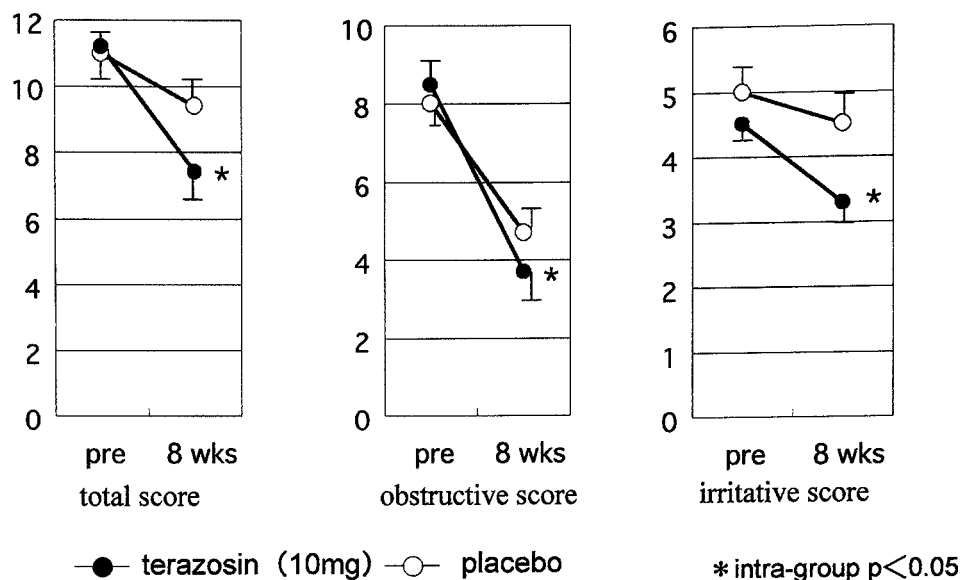


Fig. 1. Effect of terazosin on subjective symptoms in patients with BPH. Terazosin shows significant improvements in both obstructive and irritative symptoms measured by Voyarsky Symptom Score in patients with BPH, as compared with placebo.

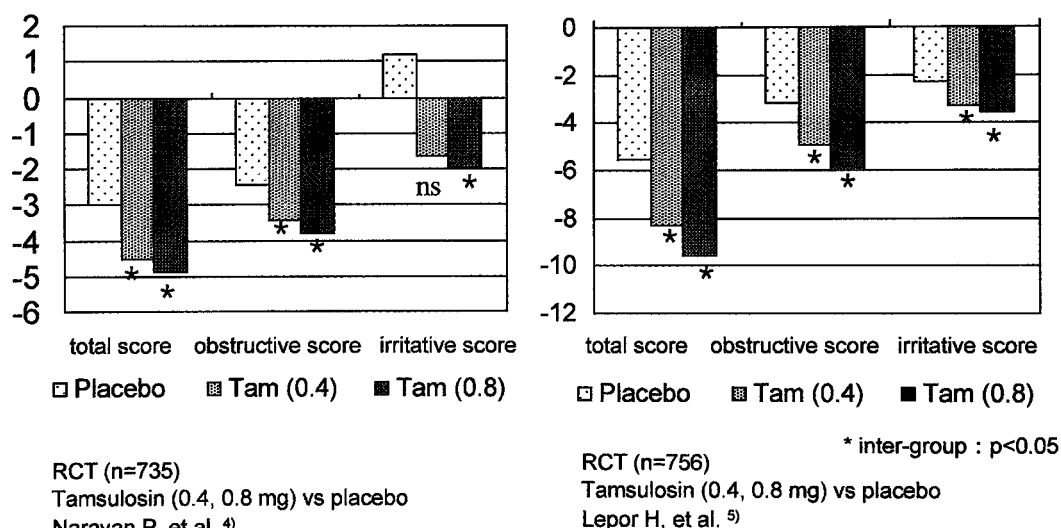


Fig. 2. Improvement of AUA Symptom Score by administration of tamsulosin in patients with BPH. Two large randomized comparative trials (RCTs) show that tamsulosin improves both obstructive and irritative symptoms measured by AUA Symptom Score in patients with BPH, as compared with placebo.

重症,「QOL」については5点で重症,「機能」については,尿流測定,最大尿流率 9.4 ml/sec,残尿量 72 ml で中等症,「形態」については前立腺容積 28 ml で中等症となり,全般重症度は重症となる。日本泌尿器科学会推薦の前立腺肥大症診療ガイドラインによれば²⁾,前立腺肥大症全般重症度判定での重症例に対しては,外科的治療が推奨されている。

薬物治療については,交感神経 $\alpha 1$ ブロッカー投与,抗コリン薬単独投与,あるいは α ブロッカーと抗コリン薬併用投与が可能性として考えられる。

(1) 交感神経 $\alpha 1$ ブロッカーの臨床効果

自覚症状については,RCT(無作為比較試験)に

より, $\alpha 1$ ブロッカーが排尿症状のみならず,蓄尿症状も改善することが示されており³⁻⁵⁾(Fig. 1, Fig. 2),現在,前立腺肥大症に対する第1選択薬剤として広く用いられている。他覚所見に対する効果では,尿流測定における最大尿流率は,プラセボに比較して有意に改善するが,改善の程度は平均 1.5~2 ml/sec 程度の上昇と軽度であり³⁻⁵⁾(Fig. 3),さらに,残尿については,プラセボに比較して有意な減少が認められない^{4,6,7)}(Fig. 4)。

過活動膀胱に対する α ブロッカーの臨床効果については,尿意切迫感,切迫性尿失禁,膀胱内圧測定における排尿筋不随意収縮に対する有効性については報

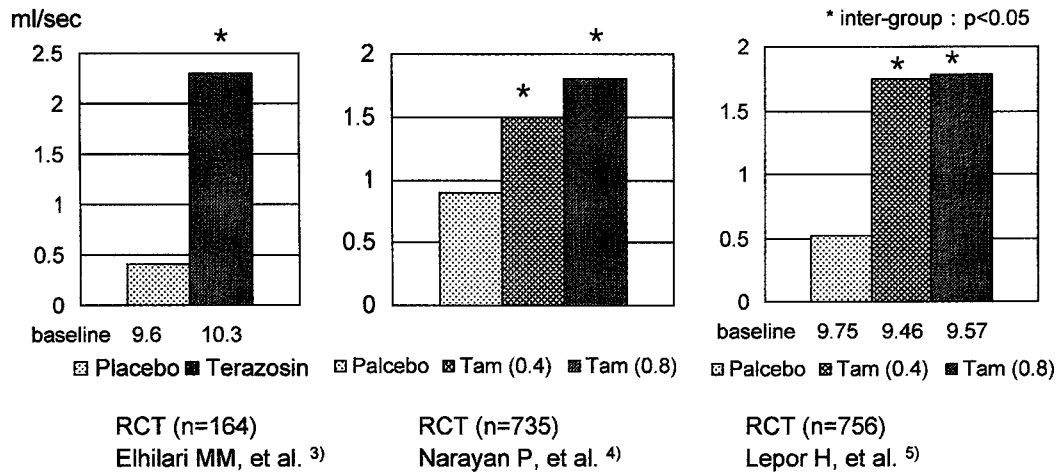


Fig. 3. Improvement of maximum flow rate on uroflowmetry by administration of alpha 1 blockers in patients with BPH. Three large randomized comparative trials (RCTs) reveal that administration of an alpha 1 blocker significantly improves maximum flow rate (Q_{max}) on uroflowmetry as compared with placebo. However, the improvements of Q_{max} are confined within a range.

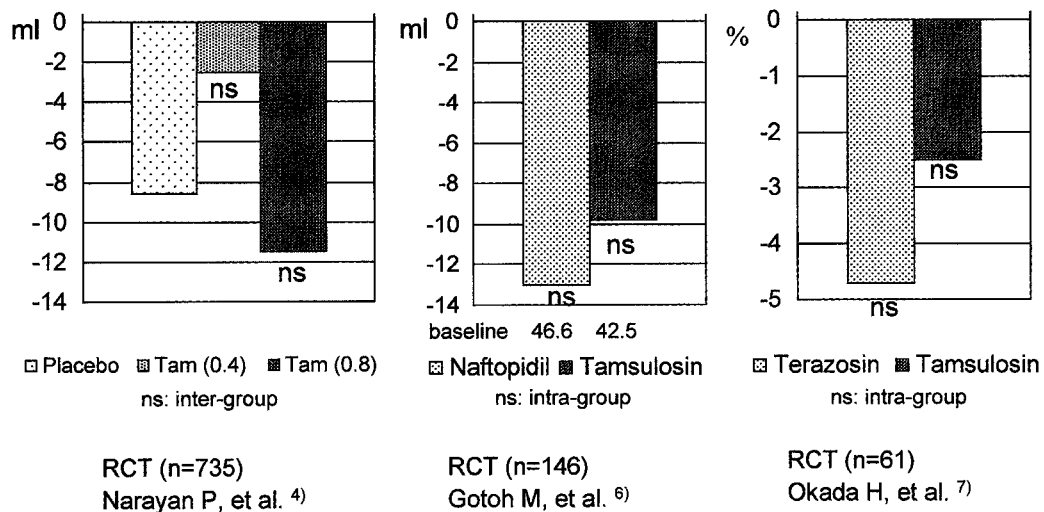


Fig. 4. Changes of residual urine volume by administration of alpha 1 blockers in patients with BPH. In three large randomized comparative trials (RCTs) administration of an alpha 1 blocker fails to show significant improvements in residual urine.

告されていない。

(2) 抗コリン剤単独投与

抗コリン剤は、膀胱収縮抑制作用により、蓄尿時の膀胱不随意収縮を抑制し、過活動膀胱症状を改善する。しかし、排尿障害例においては、排尿障害の悪化や尿閉をきたすことがあり、現在本邦にて許可されているオキシブチニン、プロピペリンは下部尿路閉塞例に対する投与は禁忌とされている。特に、本例のように、最大尿流率が 9.42 ml/sec、残尿が 72 ml と高度の排尿障害を呈する例に対しては、単独投与は行うべきではないと考えられる。

(3) α1 ブロッカーと抗コリン薬の併用投与

過活動膀胱を合併する前立腺肥大症に対して、抗コ

リン薬で過活動膀胱の治療を行うと同時に、α1 ブロッカーによる閉塞改善の改善、さらに抗コリン薬による排尿障害悪化を防止するという概念は、合理的で魅力的な方法である。現時点においては、過活動膀胱を合併する前立腺肥大症に対する α1 ブロッカーと抗コリン薬併用療法については、RCT による報告が 1 件のみ行われている。Athanasopoulos ら⁸⁾は、pressure-flow study により確認された下部尿路閉塞と排尿筋過活動を認めた 50 例に対して、タムスロシン単独とタムスロシン トルテロジン併用の RCT を行った。その結果、トルテロジン併用群の方が優位な QOL 改善を示し、また膀胱不随意収縮圧の優位な低下をみたが、排尿障害の悪化はみられなかったことが示され、

過活動膀胱を伴う前立腺肥大症に対して、 $\alpha 1$ ブロッカーと抗コリン薬の併用が有望な治療となり得ることを示している。しかし、本試験における症例の残尿は、平均 25 ml 程度と多くなく、また、本邦で臨床使用できるオキシブチニン、プロピペリンに関しては $\alpha 1$ ブロッカーとの併用に関する有用性・安全性の根拠を示すに足る研究が行われていない。したがって、本例のごとき、最大尿流率 9.4 ml/sec、残尿 72 ml と高度な排尿障害を示す例については、抗コリン薬の投与は $\alpha 1$ ブロッカーと併用しても、標準的治療とはいえず、安全性・有用性の保証はない。

3. 膀胱収縮障害に合併した過活動膀胱の場合

排尿筋低活動と排尿筋過活動は、一見相反する膀胱機能の状態ではあるが、高齢者では両病態が同時に存在することがあり、DHIC (Detrusor Hyperactivity with Impaired Detrusor Contractility) と言われる⁹⁾ DHIC に対する薬物治療としては、 $\alpha 1$ ブロッカーが考えられ、本邦でも、ウラピジルが神経因性膀胱の適応承認されており、実地臨床で使用することができる。他方、排尿筋低活動に対するウラピジルの効果については、下部尿路閉塞合併の可能性の少ない女性神

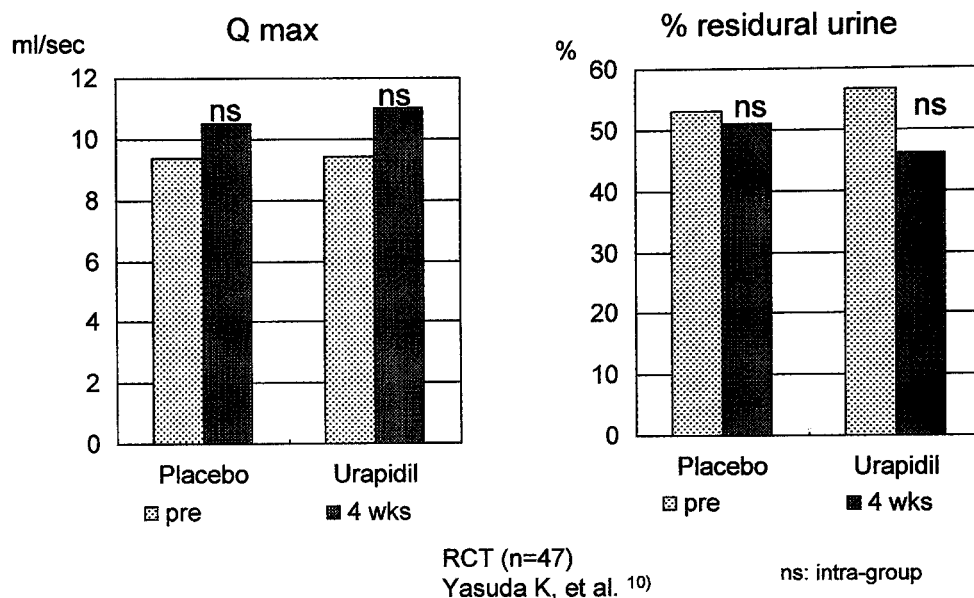


Fig. 5. Changes of maximum flow rate (Qmax) and residual urine by administration of an alpha blocker in female patients with neurogenic bladder. Administration of urapidil fails to reveal significant improvements in Qmax and % residual urine in female patients with neurogenic bladder.

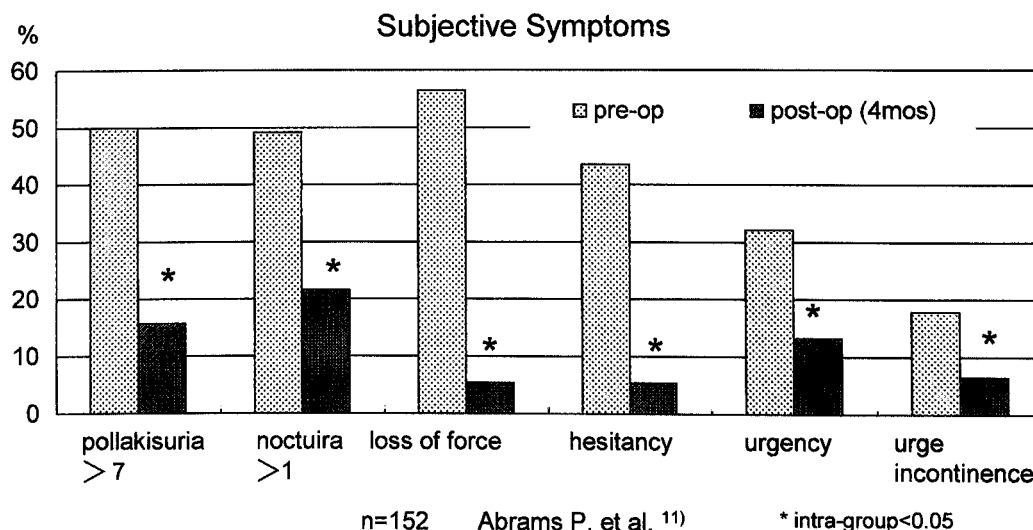


Fig. 6. Effect of transurethral resection of prostate (TUR-P) on subjective symptoms in patients with prostatic obstruction and detrusor overactivity. TUR-P brings remarkable improvements not only in voiding but also in storage symptoms. Following TUR-P, urgency and urge incontinence disappeared in almost 60% of the patients, respectively.

経因性膀胱症例における成績では、最大排尿率、残尿率のプラセボと比較した有意な改善は見られておらず¹⁰⁾ (Fig. 5), 本例のように残尿を有する例に対する有効性は期待しがたい。また, $\alpha 1$ ブロッカーの他覚的有効性の根拠がない以上, 抗コリン薬の投与は排尿障害悪化のリスクが高く, 標準的治療とは考えられない。

4. 本例に対する外科的治療の有効性について

前立腺肥大症に対する外科的治療のゴールドスタンダードは TUR-P であり, 自覚的・他覚的有効性についてはあらためて述べるまでもないが, 排尿筋過活動を伴う前立腺肥大症に対する TUR-P の有効性についても多くの報告がなされている。Abrams ら¹¹⁾ は, 尿

Objective Findings

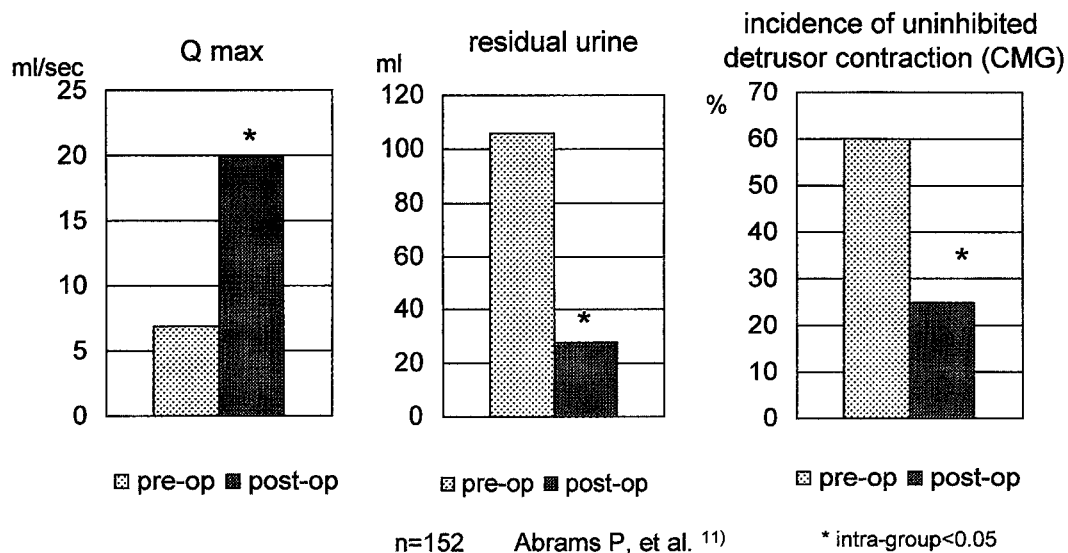


Fig. 7. Effect of transurethral resection of prostate (TUR-P) on objective measures in patients with prostatic obstruction and detrusor overactivity. TUR-P brings remarkable increase in Qmax and reduction in residual urine. Following the surgery, uninhibited detrusor contraction on cystometrogram (CMG) disappears in 60% of the patients.

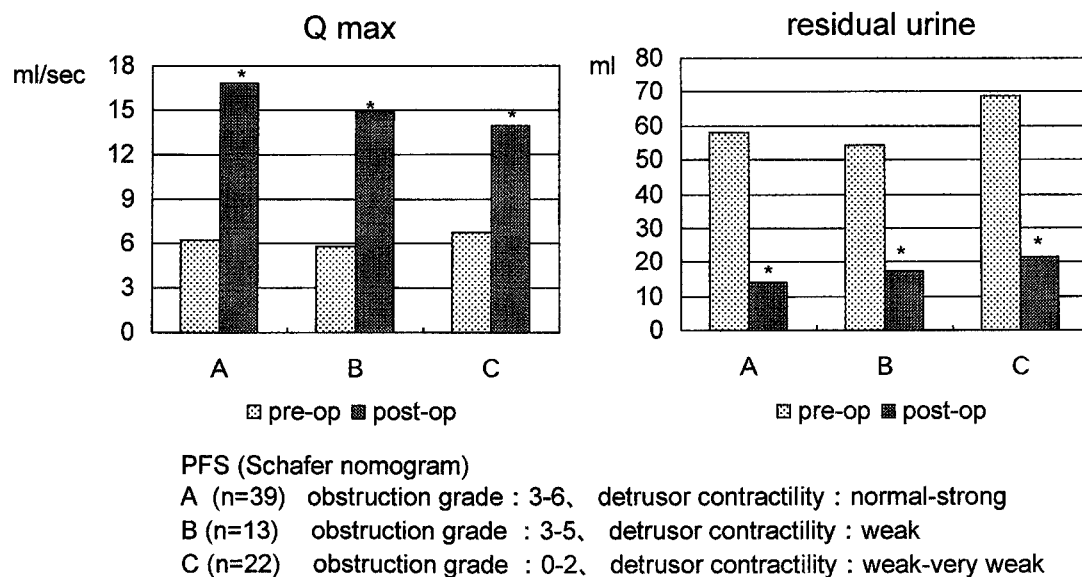


Fig. 8. Effect of transurethral resection of prostate (TUR-P) or transurethral incision of prostate (TUI-P) on objective measures in patients with impaired detrusor contraction. Release of obstruction either by TUR-P or TUI-P significantly improves Qmax and reduces residual urine in patients with low grade obstruction and impaired detrusor contractility diagnosed by pressure-flow study, as well as in those with overt obstruction and normal detrusor contractility.

流動態検査で膀胱不随意収縮が確認され、下部尿路閉塞を伴う前立腺肥大症症例152例について、TUR-P術前・術後4カ月の経過観察を行った。自覚症状では、尿勢不良、排尿開始遅延などの排尿症状のみならず、頻尿、夜間頻尿など蓄尿症状の有症状率が有意に改善し、さらに過活動膀胱の主症状である尿意切迫感は術後過半数の症例で消失し、切迫性尿失禁も約60%の症例で消失している (Fig. 6)。他覚所見においても、最大尿流率、残尿量の改善は著明であり膀胱内圧測定での膀胱不随意収縮は術後約60%で消失していることを示した (Fig. 7)。以上のように、過活動膀胱を合併する前立腺閉塞例では、TUR-Pにより排尿障害のみならず、排尿筋過活動についても、自覚症状 他覚所見とも、顕著に改善する。

排尿筋収縮低下例に対する、TUR-Pの有効性については議論のあるところであるが、われわれは、排尿筋収縮低下例においても外科的治療による閉塞解除は、排尿状態の改善をもたらすことを報告している。Pressure-flow Studyにより閉塞(+) 膀胱収縮力正常例39例、閉塞(+) 膀胱収縮低下例13例、閉塞(-) 膀胱収縮低下例22例における手術後の排尿状態を検討したところ¹²⁾、改善度にある程度の差はあるものの、いずれの群でも、外科的治療により、最大排尿率、残尿量の有意な改善が得られ、膀胱収縮力低下例においても、外科的治療による閉塞の解除により、臨床的には排尿障害の改善が高率に期待できることを示した (Fig. 8)。

5. 結 論

(1) 排尿障害に対する $\alpha 1$ ブロッカーの顕著な効果は期待し難いこと、(2) $\alpha 1$ ブロッカーによる蓄尿症状の改善は期待できるが、排尿筋過活動の改善、切迫性尿失禁改善の科学的根拠が少ないこと、(3) 現時点では、高度な有残尿症例への抗コリン薬の投与は禁忌と考えられること、(4) 下部尿路閉塞と過活動膀胱の合併例に対する $\alpha 1$ ブロッカーと抗コリン薬併用に関する臨床研究は不十分であり、タムスロシンとトルテロジンについては比較的残尿の少ない症例群でのRCTが報告されているが、プロピベリン、オキシブチニンについては十分な根拠がないこと、(5) 排尿筋収縮障害に対する $\alpha 1$ ブロッカーの有効性については、残尿の消失は期待できないこと、より本症例に対する薬物治療は、現時点では標準的治療とは考えにくい。一方、外科的治療 (TUR-P あるいは TUI-P: Transurethral Incision of the Prostate) については、(1) 排尿障害に加え、過活動膀胱の改善が高率に期待できること、(2) 28 ml の前立腺に対する手術リスクは軽度であること、(3) 排尿筋低活動である場合も排尿障害の改善が高率に期待できること、(4) 手術後に過活動膀胱症状が残っても、手術により、下部尿路閉

塞の因子が除去されれば、安全に抗コリン薬の投与が行えることより、本症例に対する泌尿器科専門医が行うべき標準的治療として、外科的治療を推奨する。

文 献

- 1) 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会：排尿障害臨床試験ガイドライン，医学図書出版株式会社，1997
- 2) 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班：EBMに基づく前立腺肥大症診療ガイドライン，株式会社じほう，2001
- 3) Elhilali MM, Ramsey EW, Barkin J, et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* **47**: 335-342, 1996
- 4) Narayan P and Tewari A: A second phase 3 multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **160**: 1701-1706, 1998
- 5) Lepor H: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* **51**: 892-900, 1998
- 6) Gotoh M, Kamihira O, Kinukawa T, et al.: Comparison between alpha 1a dominant adrenergic receptor antagonist tamsulosin and alpha 1d dominant adrenergic receptor antagonist naftopidil for the efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia; a randomized controlled study. Abstract 271 at the joint meeting of ICS and IUGA Paris, 2004
- 7) Okada H, Kamidono S, Yoshioka T, et al.: A comparative study of terazosin and tamsulosin for symptomatic benign prostatic hyperplasia in Japanese patients. *BJU Int* **85**: 676-681, 2000
- 8) Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al.: Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized study. *J Urol* **169**: 2253-2256, 2003
- 9) Resnick NM and Yalla SV: Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. *JAMA* **257**: 3076-3081, 1987
- 10) 安田耕作，山西友典，島崎 淳，ほか：ウラビジル (BKU) の神経因性膀胱に伴う排尿障害に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験. 日神因性膀胱会誌 **7**: 3-24, 1996
- 11) Abrams P, Farrar DJ, Turner-Warwick RT, et al.: The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J Urol* **121**: 640-642, 1979
- 12) Gotoh M, Yoshikawa Y, Kondo A, et al.: Prognostic value of pressure-flow study in surgical treatment of benign prostatic obstruction. *World J Urol* **17**: 274-278, 1999

(Received on May 13, 2005)

(Accepted on May 26, 2005)